

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [bibanez@cnic.es](mailto:bibanez@cnic.es) (B. Ibáñez).

## BIBLIOGRAFÍA

- García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, et al. Impact of the Timing of Metoprolol Administration During STEMI on Infarct Size and Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2093-2104.
- Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, et al. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur Heart J*. 2020;41:4425-4440.
- Ibáñez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) Trial. *Circulation*. 2013;128:1495-1503.
- Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
- Fernández-Jiménez R, Galán-Arriola C, Sánchez-González J, et al. Effect of Ischemia Duration and Protective Interventions on the Temporal Dynamics of Tissue Composition After Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2017;121:439-450.
- Er F, Dahlem KM, Nia AM, et al. Randomized Control of Sympathetic Drive With Continuous Intravenous Esmolol in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The BETA-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction (BEAT-AMI) Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:231-240.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.025>

0300-8932/ © 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

## Nueva variante *KCNQ1* c.604 + 1G >C asociada con síndrome de Jervell-Lange Nielsen en homocigosis y heterocigosis compuesta



### New *KCNQ1* c.604 + 1G >C variant associated with Jervell-Lange Nielsen syndrome in homozygosity and compound heterozygosity

#### Sr. Editor:

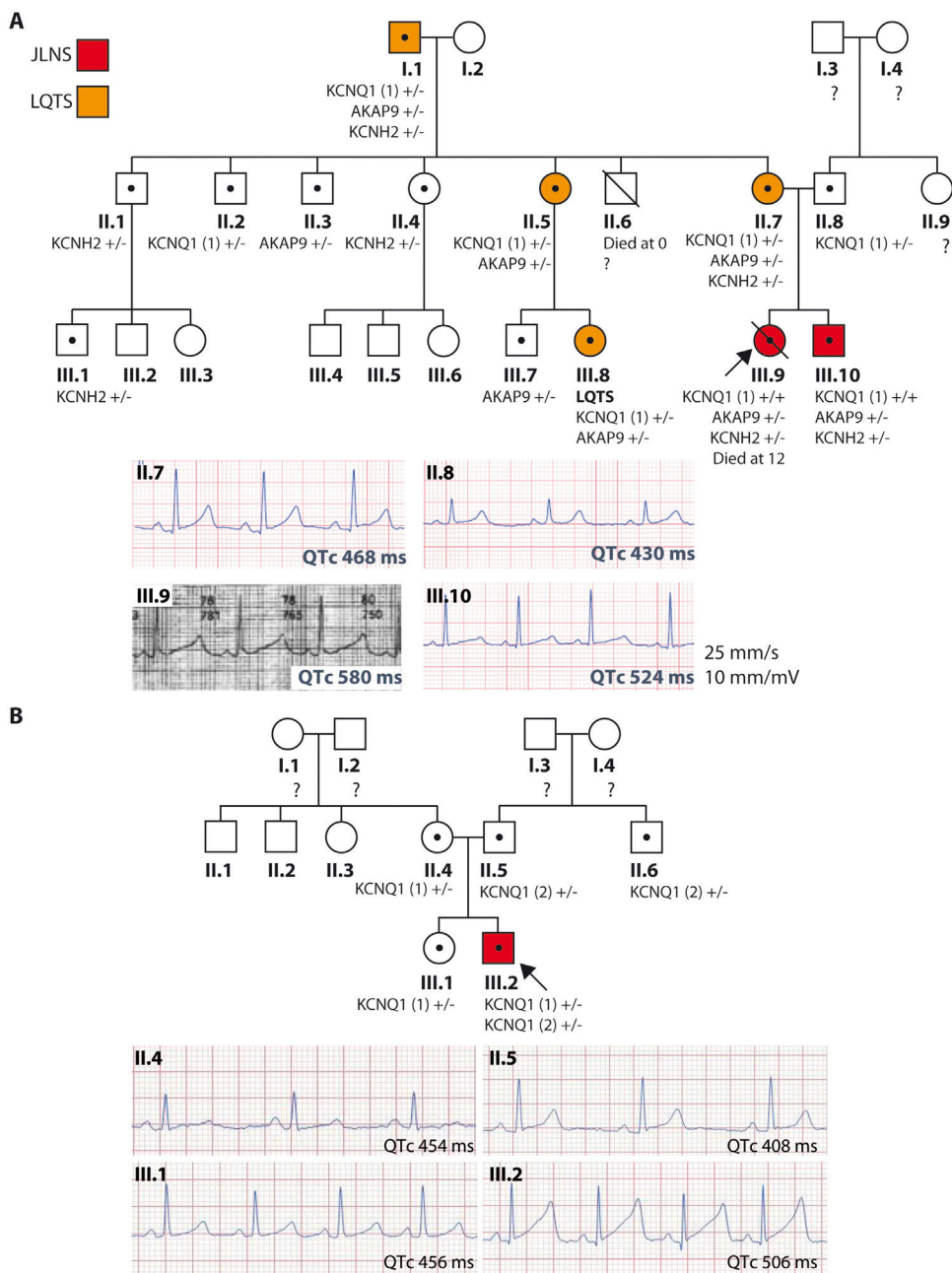
El síndrome de QT largo (SQTL) congénito es una enfermedad hereditaria caracterizada por una alteración de la repolarización cardíaca (prolongación intervalo QT) y susceptibilidad a la muerte súbita debida a *torsade de pointes*. La forma más grave de presentación, el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (SJLN), se asocia con sordera neurosensorial y se debe a variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta de 2 posibles genes (*KCNQ1* y *KCNE1*) y tiene una prevalencia muy baja, 1-4 millones de niños (menos del 1% de los pacientes con SQTL), y los casos descritos en nuestro medio son anecdóticos<sup>1</sup>. Se presentan los casos de 2 familias con SJLN debido a una misma variante no descrita previamente (*KCNQ1* c.604 + 1G >C) presentada en homocigosis en un caso y en heterocigosis compuesta en el otro, con un análisis molecular de los cambios provocados por esta variante.

**Familia 1:** el caso índice (III.9, [figura 1A](#)) es una niña con SJLN diagnosticada desde el nacimiento (QTc > 550 ms), asintomática en tratamiento con propranolol, cuya primera manifestación fue muerte súbita a los 12 años mientras nadaba. Era portadora de la variante *KCNQ1* c.604 + 1G >C en homocigosis, además de las variantes *KCNH2* c.38C >A y *AKAP9* c.7010A >G en heterocigosis, ninguna descrita con anterioridad. El hermano (III.10) de 5 años era portador de las mismas variantes, presentaba también SJLN (QTc > 500 ms), y permanecía asintomático con nadolol y desfibrilador implantable profiláctico desde los 7 años. En la familia había antecedentes de consanguinidad en antepasados lejanos, con antecedentes de muertes súbitas. Se llevó a cabo un estudio familiar según las recomendaciones actuales<sup>2</sup>. Se hizo ergometría a todos los familiares para valorar su respuesta del intervalo QTc al esfuerzo. Se consideró un fenotipo normal si el intervalo QTc basal era < 450 ms en varones o < 460 ms en mujeres, y la respuesta al esfuerzo fue normal. Varios miembros de la familia eran portadores de las variantes en heterocigosis y presentaban penetrancia incompleta y expresión variable, en ningún caso con manifestaciones graves.

**Familia 2:** el caso índice (III.2, [figura 1B](#)) es un recién nacido a quien se estudió por bradicardia grave; presentaba un

QTc > 500 ms y sordera neurosensorial (SJLN). El estudio genético NGS reveló la variante *KCNQ1* c.604 + 1G >C en heterocigosis, asociada con la variante de *KCNQ1* c.1513\_1514delCA, identificada previamente como patogénica (ClinVar, ID52985). Permanecía asintomático en tratamiento con nadolol. Los padres y otros familiares son portadores heterocigotos de una variante, con expresión fenotípica variable sobre el QTc, y permanecen asintomáticos.

La variante intrónica *KCNQ1* c.604 + 1G >C no está incluida en ninguna base de datos pública, y es de significado incierto. Para conocer su efecto en la proteína (canal Kv7.1), se hizo un estudio molecular, aprobado por el comité ético del hospital. Los pacientes dieron su consentimiento informado para la realización y publicación del proyecto. Al estar localizada en la primera base del intrón 3-4, se sospechó que podría afectar al *splicing* del ARNm. Por esa razón, a partir de ARN extraído de células mononucleares de sangre periférica, se llevó a cabo una reacción de RT-PCR para amplificar parte de la secuencia alrededor de la variante. En homocigosis (probando, III.10) se amplificó una banda de menor tamaño del de una persona sana, mientras que los pacientes heterocigotos (II.5, II.7 y II.8) mostraron ambas bandas ([figura 2A](#)). El análisis de las secuencias de las bandas indicó que la variante c.604 + 1G >C produce la pérdida del sitio donador de *splicing* al inicio del intrón 3-4, por lo que la maquinaria celular parece utilizar un sitio crítico de *splicing* localizado en el exón 3 que conlleva la pérdida de una parte, a la luz de lo que se observa en la [figura 2B](#) y en consonancia con lo descrito de mutaciones intrónicas en otros genes<sup>3</sup>. Como consecuencia, se genera una proteína truncada (p.Y184Pfs\*82; con 264 aminoácidos en lugar de 676 del canal silvestre), que no es funcional ([figura 2C](#)). Por lo tanto, los pacientes homocigotos no generan la corriente I<sub>Ks</sub>, y muestran un fenotipo más grave (SJLN). En el caso de la familia 2, la variante c.1513\_1514delCA introduce un cambio en el marco de lectura y produce también un canal Kv7.1 truncado (p.Q505Afs\*10; [figura 2C](#)) con 513 aminoácidos. En él faltaría gran parte del extremo carboxilo, incluidas 3 hélices anfipáticas (B, C y D), por lo que se alteraría la tetramerización de las subunidades del canal y su tráfico hacia la membrana plasmática<sup>4</sup>. Por lo tanto, el paciente índice tampoco posee canales Kv7.1 funcionales y no puede generar la corriente I<sub>Ks</sub>. En contraste con esta afección tan grave, es habitual encontrar que los familiares heterocigotos en *KCNQ1* presentan un fenotipo mucho más benigno. Se ha señalado que las variantes asociadas con SJLN (habitualmente *frameshift* o truncamiento) no suelen ejercer un efecto dominante negativo al presentarse en heterocigosis, como



**Figura 1.** Pedigrís y registros electrocardiográficos de las familias. Pedigrí familiar (panel superior) y registros de ECG basal en derivación II (panel inferior) de miembros de las familias 1 (A) y 2 (B). Rojo: SJLN; Naranja: SQT; Blanco: fenotipo normal; ●: portador; ?: no estudiado. Flecha: probando.  $KCNQ1 (1)$ : variante c.604 + 1G >C;  $KCNQ1 (2)$ : c.1513\_1514delCA. SJLN: síndrome de Jervell y Lange-Nielsen; SQT: síndrome del QT largo. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

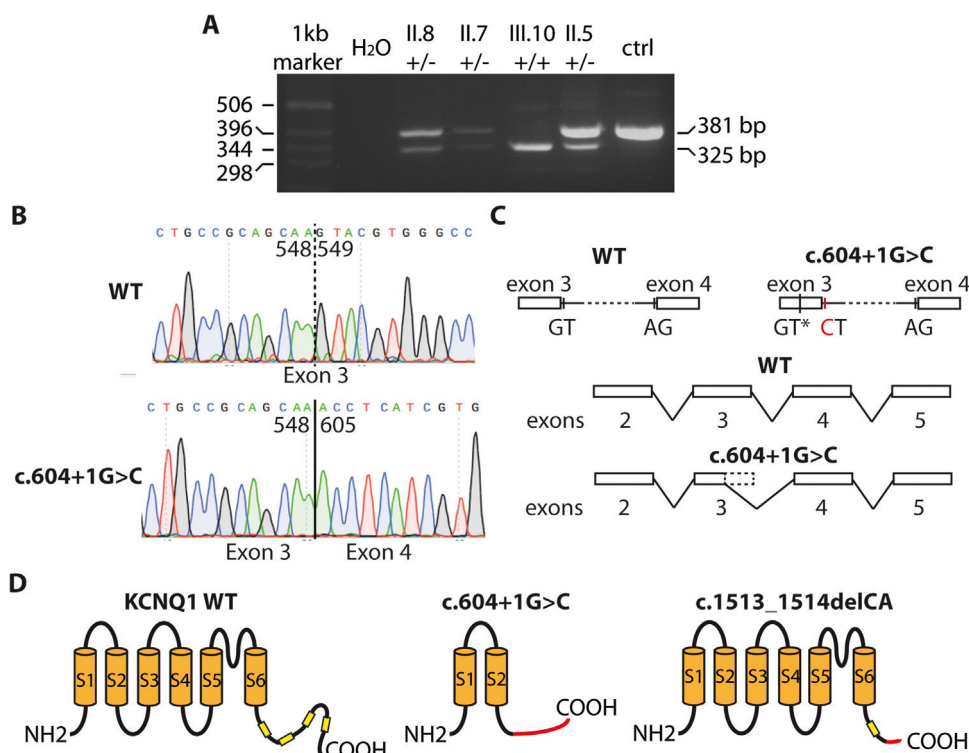
se ha apreciado en ambas familias. El efecto adicional de las otras variantes de significado incierto en el fenotipo de la familia 1 es objeto de otro estudio de investigación, aunque se sospecha un efecto poligénico aditivo como explicación de la heterogeneidad fenotípica observada.

Haber podido estudiar a 2 familias con SJLN debido a una nueva variante expresada de 2 formas distintas (homocigosis y heterocigosis compuesta) permite comprender el espectro de presentaciones habitualmente detectadas en familias con SJLN, desde portadores asintomáticos a diferentes grados de expresión

fenotípica, y confirman la teoría del «múltiple impacto» como generadora de una mayor expresión clínica<sup>5</sup>.

#### FINANCIACIÓN

El presente trabajo ha sido financiado por la Sociedad Española de Cardiología (Beca Ritmo 17) y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI-0365-2017).



**Figura 2.** Efecto de las variantes en *KCNQ1*. A: fragmentos amplificados en las reacciones de RT-PCR de portadores de la variante c.604 + 1G >C en la familia 1. B: cromatogramas que muestran las secuencias de una persona sana (panel superior) y una portadora de la variante c.604 + 1G >C. C: efectos de la variante sobre el *splicing* del ARNm. AG: sitio aceptor; GT: sitio donador; GT\*: sitio donador críptico; CT: variante. D: efecto de las variantes c.604 + 1G >C y c.1513\_1514delCA en la estructura de la proteína Kv7.1. Las cajas amarillas representan las hélices anfipáticas. La zona en rojo de las proteínas indica la secuencia en que cambia el marco de lectura. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

E. Arana-Rueda y M.R. Pezzotti han contribuido de igual manera al trabajo. E. Arana-Rueda y A. Castellano: concepción del estudio, recogida de datos, análisis y redacción del manuscrito. Resto de autores: recogida de datos, análisis y revisión crítica del manuscrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de intereses.

Eduardo Arana-Rueda<sup>a,b,◇\*</sup>, María-Rosa Pezzotti<sup>b</sup>, Alonso Pedrote<sup>a</sup>, Laura Marcos-Fuentes<sup>c</sup>, Manuel Frutos-López<sup>a</sup> y Antonio Castellano<sup>b,◇\*</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), HUVR/CSIC/Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

\*Autores para correspondencia:

Correos electrónicos: [eduardo.arana.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:eduardo.arana.sspa@juntadeandalucia.es)

(E. Arana-Rueda); [acastell@us.es](mailto:acastell@us.es) (A. Castellano).

◇E.A-R. y M-R.P. han contribuido de igual manera al presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W, et al. Clinical course and risk stratification of patients affected with the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:1161-1168.
2. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:300-309.
3. Krawczak M, Reiss J, Cooper DN. The mutational spectrum of single base pair substitutions in mRNA splice junctions of human genes: causes and consequences. *Hum Genet.* 1992;90:41-54.
4. Wiener R, Haitin Y, Samgar L, et al. The KCNQ1 (Kv7.1) COOH terminus, a multitiered scaffold for subunit assembly and protein interaction. *J Biol Chem.* 2008;283:5815-5830.
5. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Transl Res.* 2013;161:1-14.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2021.11.025>

0300-8932/ © 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.